

第1部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)4月27日

(51)Int.Cl.\*  
A 61 N 1/32識別記号  
7638-4C序内整理番号  
F I

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 9 頁)

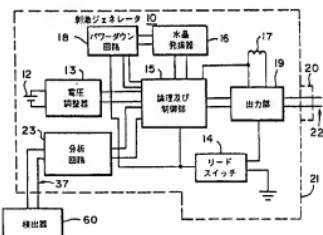
(21)出願番号 特願平5-503759  
 (86) (22)出願日 平成4年(1992)8月6日  
 (85)翻訳文提出日 平成6年(1994)2月9日  
 (86)国際出願番号 PCT/US92/06385  
 (87)国際公開番号 WO93/02743  
 (87)国際公開日 平成5年(1993)2月18日  
 (31)優先権主張番号 743,155  
 (32)優先日 1991年8月9日  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (81)指定国 E P (AT, BE, CH, DE,  
 DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
 C, NL, SE), AU, CA, JP

(71)出願人 サイベロニクス インク。  
 アメリカ合衆国 77598 テキサス ウエ  
 ブスター ハイウェイ 3 17448 スー  
 ツ 1000  
 (72)発明者 ウェルニッケ, ヨアキム, エフ.  
 アメリカ合衆国 77573 テキサス リー  
 グ シティ ライダー コート 2605  
 (72)発明者 テリー, リース, エス., ジュニア  
 アメリカ合衆国 77062 テキサス ヒュ  
 ーストン レッドウッド ラン コート  
 15210  
 (74)代理人 井理士 越場 隆

## (54)【発明の名称】 神経刺激による内分泌障害の治療

## (57)【要約】 (修正有)

内生インシュリンの分泌レベルに異常に起因する糖尿病及び他の全身性臓器内分泌障害を治療及び制御する方法及び装置。患者の体内に埋め込まれた、または、体外に装着された電気刺激装置(10)が、作動されると、患者の迷走神経に埋め込まれた電極に印加されるプログラム可能な電気信号波形を生成する。その電気信号波形は、迷走神経の電気活性を変調するように迷走神経を刺激または抑制して、患者の臓器による内生インシュリンの分泌を増加または減少させるために、選択されたパラメータ値を使用してプログラミングされる。電気刺激装置(10)は、血中ブドウ糖の直接的な測定または症状に応じて患者によって手動で選択的に作動されるか、または、患者の生物学的サイクル中に所定の回数及び所定の間隔で作動されるように作動をプログラミングすることによって自動的に作動される。または、自動作動は、埋め込み型センサ(60)を使用して実施される。



技術の範囲

1. 患者の異常な血中ブドウ糖濃度を検出し、  
そのような検出に応じて、その患者の迷走神経に所定の電気信号を印加するに印加して、その活動を調節して、患者の胰臓のインシュリン分泌を調節して、血中ブドウ糖濃度を所定の正常範囲にて、内分泌障害を制御することを含む、患者の体細胞内分秘障害を治療する方法。

2. 上記の所定の電気信号は、プログラム可能な信号パラメータを有するバルス波形であることを特徴とする請求項1に記載の方針。

3. 上記電気信号は、患者によって手筋で開始されることを特徴とする請求項1に記載の方法。

4. 上記電気信号は、患者の生物学的サイクルの間に所定の1回または複数の回数生産されるようにプログラムされていることを特徴とする請求項1に記載の方法。

5. 血中ブドウ糖濃度は、体外で検出されることを特徴とする請求項1に記載の方法。

6. 内分泌障害は、真性糖尿病であり、上記電気信号は、迷走神経活性を刺激して、胰臓のインシュリン分泌を増加させるよう印加されることを特徴とする請求項1に記載の方法。

13. 上記電気信号は、バルス幅、出力電流または電圧、周波数、オン時間またはオフ時間の少なくとも2つを含むプログラム可能な信号パラメータを有するバルス波形であることを特徴とする請求項10に記載の方法。

14. ヒトである患者の体細胞内分泌障害を治療するための装置であって、  
作動されると、プログラム可能な電気信号波形を生成するよう応答する制御手段と、  
上記プログラム可能な電気信号波形を患者の迷走神経に伝送するための、上記制御手段に電気的に接続可能な埋込み可能な電極手段と、  
上記電極手段と上記制御手段が電気的に接続されているとき、迷走神経を刺激して、その電気活性を変調し、それによって、血中ブドウ糖濃度が所定の正常範囲になるように患者の胰臓による内性インシュリンの分泌を調節して、内分泌障害を制御するように、上記プログラム可能な電気信号波形を選択したパラメータ値でプログラムシミュレーションのプログラム手段と、  
上記制御手段を選択的に作動させる作動手段と  
を備えることを特徴とする装置。

15. 上記作動手段は、上記制御手段を手筋で作動させる手段を備えることを特徴とする請求項14に記載の装置。

16. 上記作動手段は、上記制御手段を自動的に作動させる手段を備えることを特徴とする請求項14に記載の装置。

17. 上記体細胞内分泌障害は糖尿病であり、上記作動手段は、インシュリン分泌を制御するために患者の生物学的サイクルの間に1回または複数の所定の回数作動させるように制御ジョギネットをプログラミングする手段を備えることを特徴とする請求項16に記載の装置。

18. 上記作動手段は、患者の血中ブドウ糖レベルを検出するセンサ手段と、患者の血中ブドウ糖レベルが所定の値と異なる時上記制御手段を作動させるトリガ手段とを備えることを特徴とする請求項14に記載の装置。

19. 上記センサ手段は、患者の体内に埋め込み可能であることを特徴とする請求項18に記載の装置。

20. 上記利尿手段は、患者の体内に埋め込み可能であることを特徴とする請求項14に記載の装置。

21. 上記埋め込み可能な電極手段は、患者の脛部において迷走神経に埋め込まれることを特徴とする請求項14に記載の装置。

22. 上記埋め込み可能な電極手段は、患者の胃において迷走神経に埋め込まれることを特徴とする請求項14に記載の装置。

23. 上記体細胞内分泌障害は糖尿病であり、上記手動作動手段は、患者が取扱する食物の種類及び量に応じてインシュリンの分泌を増加させるように、迷走神経の電気活性の頻度の異なるレベル

## 記載の要旨。

24. 上記ミンサ手術は、患者の尿中に検出されたブドウ糖レベルに応答することを特徴とする請求項18に記載の装置。

25. 上記脾臓内分泌障害は糖尿病であり、上記トリガ手術は、インシュリン分泌を初期させて、患者の血中ブドウ糖レベルを上記の量に因すように、迷走神経活性を刺激する創傷手段を作動させることを特徴とする請求項18に記載の装置。

26. 上記脾臓内分泌障害は低血糖症であり、上記トリガ手術は、インシュリン分泌を減少させて、患者の血中ブドウ糖レベルを上記の量に因すように、迷走神経活性を抑制する創傷手段を作動させることを特徴とする請求項18に記載の装置。

## 神経刺激による内分泌障害の治療

## 発明の背景

本発明は、一般的には、患者の選択された1つまたは複数の神経に電気電気信号を印加することによる医学、精神または神経障害を治療または制御するための方法及び装置に関するものである。より具体的には、本発明は、埋め込み型持続刺激装置を使用して電気電気信号を脳神経に印加することによって、さらに詳しく述べれば迷走神経活性を選択的制御することによって、糖尿病及び他の全身性糖尿病を有する患者を治療する技術に関するものである。

全身性疾患は、糖尿病、脂肪肝、脂肪腫、小脳、脊髄、末梢神経及び筋肉含む神経系の多病原性または拡張性との共通バージョンを共有する。特定の病理学的な実体または病理学的なプロセスによる疾患とは対照的に、器質不良または機能障害に起因するそのような疾患としては内分泌障害がある。内分泌障害と神経異常とは、様々な臨床的な状況において関連している。内分泌障害としては、低血糖症と異性糖尿病の神経障害がある。低血糖症は、一般的に、血中ブドウ糖濃度が100mg/dLあたり40mg/dLであると定義され、低血糖症の開始年齢及び進行度によって変化する示唆的な兆候及び症状を伴う。低血糖症がヒトに起こる最も共通した状態は、インシュリックまたは長期作用する低血糖剤を使用している糖尿病患者に現れる。通常、糖尿病患者は、低血糖の症状を認識し、それを予防するために必要な行動をとることができる(例えば、インシュリンの投与量を減ら

す)。

糖尿病は、抗利尿ホルモンの不足の結果(腎性糖尿病)または高血糖症の結果として尿の過度の排出と、血液中のブドウ糖が異常に高いレベル(真性糖尿病)にあることによって特徴付けられる状態である。本発明は、主として、真性糖尿病の治療に関するものである。真性糖尿病とは、肝臓のβ細胞によるインシュリン分泌の相対的なまたは完全な欠如またはインシュリンセクタの欠陥に主に起因する炭水化物、脂肪及び蛋白質の代謝の複雑な障害であり、典型的な家族性疾患である。本明細書の以下の部分及び請求の範囲において、「糖尿病」という語は、真性糖尿病を示すものとする。

ナショナル インスティチュート オブ ヘルス(National Institutes of Health)によって指定された糖尿病の種類には、I型糖尿病がある。I型糖尿病は、以前には若年性免疫糖尿病と呼ばれており、インシュリンレベルが異常に低く、ケーシスを防ぐためにインシュリンに依存している重症を含む。治療せずに放置すると、ケトーシスは、ケトアシドーシス、昏睡及び死に至ることがある。I型糖尿病は、インシュリン耐性糖尿病であり、この疾患の患者のインシュリンレベルは正常かまたは高いが、末梢血管の感覺が遅延した結果高血糖症が起きる。高血糖症から起きた神経性病変も同時に糖尿病性トアシドーシス、昏睡及び死に進行することがある。他の合併症は、末梢神経障害、多発性神経炎、神経根炎、自律神経障害、頭蓋骨神経障害、副甲状腺、脊髄障害、筋萎縮、腎障害、奇形発生及び乳児アトピー症候群である。

糖尿病の治療の目的は、インシュリーンブドウ糖ホメオスタシスを維持することであり、インシュリーンブドウ糖ホメオスタシスを維持することであり、インシュリーンブドウ糖ホメオ

シスは、便血の軽い早期または後期の痔瘡の場合、糞軟便法だけで制御することができるよう悪化した場合は、直腸中のブドウ糖レベルをケトアシドーシスが起こるレベルより低く保持するためにインシュリンホルモンの薬理調整を投与することが慣習的に行われている。インシュリン製物の船方は、即効性、強さ及び作用持続期間が異なり、過剰な投与から低血糖症及びインシュリン衝撃、及び、不十分な投与から高血糖症及び糖尿病性ケトアシドーシスを含む有害な反応を引き起こすことがある。禁忌は、他の薬剤との起こりうる有害な相互作用を含む。すなわち、熱、ストレス及び感染の存在下で増大するインシュリック作用、インシュリンまたはそれが含まれるビニカルの成分に対するアレルギー反応及び肝臓または腎臓が存在する箇所での減少したインシュリック作用である。

本発明の主な目的は、インシュリーンブドウ糖ホメオスタシスを維持することが必要な時はいつでも体内のインシュリン分泌を選択的に増加させて、糖尿病を治療する方法を提供することにある。

通常、内生(自然に生成する)インシュリンホルモンは、血液中のブドウ糖レベルの増大に応答して脾臓内の小島のβ細胞によって分泌される。しかしながら、上記のように、末梢血管感覚の障害によって、内生インシュリンレベルが正常または高いことさえある人の場合でさえも、高血糖症が起きることがある。さらに、血中ブドウ糖レベルが、インシュリン分泌の唯一の刺激ではない。自律神経系も、迷走神経を介してインシュリーン放出を制御する(ラスマッセン(Rasmussen)その他「糖尿病治療(Diabetic Care)」1990年、13(6)号、655~666頁)。ダニエル(Daniel)その他は、「ジャーナル オブ フィジオロ

（J. Physiol.）」1957年、192号、317～327頁で、ヒトにおいて迷走神経の刺激下で胰島のインシュリン放出が著しく増加することを見出したが、急速に刺激のレベルが低いため低血糖症は生じなかったことを報告している。

本発明の更に具体的な目的は、患者の脳神経、特に迷走神経の活性化の選択的調製技術を応用して、内生インシュリンの分泌を増加または減少させ、それによって、糖尿病、特に糖尿病と低血糖症をそれぞれ治療及び制御することにある。

人体の神経は、一般にA、B及びC群と表示される3種の異なる数種の組織によって構成されていることが知られている。その組織は、各々、脳から体の他の部分に、及び、体の他の部分から脳に信号を伝送する。迷走神経は、例えは、3つの異なる型の約10,000本の線維（神経）を有し、その各々がその上には弓を形成する。その神経の各線索は、正常な状態では1つの方向にだけ伝達する。A線索及びB線索はミエリノ化されたり（すなわち、各々が主に脂肪によって構成されたミエリノ鞘を有する）、一方、C線索はミエリノ化されていない。通常、ミエリノ化された線索は、ミエリノ化されていない線索よりも多く、より早く電気信号を伝達し、かなり低い閾値で電気的に刺激される。そのような線索は、特定の幅及び長さの刺激パラメータに応答して特定の強さで持続時間曲線を示す。

A線索及びB線索は、比較的早いバルス幅（例えは、50～200マイクロ秒（μs））で刺激される。B線索よりもA線索の方が僅かに高い電気活性度を示し、電気刺激閾値も僅かに低い。C線索は、相対的により小さく、電気信号を蓄めてゆっくりと伝達し、通常活性化のために広いバルス幅（例えは、500～1000μs）と高い閾値を必要とする高い閾値閾値を有する。A線索

及びB線索は、C線索を刺激しなくとも選択的に刺激され、C線索を刺激するために必要な大きさと幅のバルスはさらにA線索及びB線索も活性化させる。

神経線索の電気刺激は、通常、両方向（双方向）に神経信号を活性化するが、脳中の神経電極と刺激波形を使用して選択的な一方方向刺激を行うことができる。

ウッドバリー（Woodbury）は、ラットの実験的誘導された発作における迷走神経刺激の作用についての研究（「癫痫（Epilepsia）」1990年、第31号（種植）、S7～S9）で、迷走神経は、体幹及び四肢の求心性線索（インバ尔斯を除いたは脊髄等の神経中枢に伝送する内臓に向かって伝導する神経線索と遠心性線索（すなわち、インバ尔斯をエフェクタに伝送してそれを刺激し、活性を生じさせる外因に向かって伝導する神経線索）によって構成されていることに注目した。迷走神経線索の大部分はC線索であり、大部分が頸部の椎骨や脛骨に位置する細胞体を有する内臓求心性線索である。中央突起は、線索を脳の様々な領域（例えは、視床下部、視床及び脳幹）に送る単独路の頭で主に終端している。他のものは、骨盤、小脳、かつ交感枝及びその他の領域等の神經網状形成をつく。

ウッドバリーは、さらにも、動物における迷走神経求心性線索の刺繡によって、これらの全ての領域で後出可能なEBCGの変化が起こり、これらのEBCGの変化の性質と範囲は、刺激パラメータによって決定されることに気づいた。チュース（Chase）は、また、迷走神経活性化により発する部分のEBCG活性化に影響することができる事を観察した（Exp Neurol. (1965) 16: 36～49）。ウッドバリーは、また、迷走神経の刺繡により、発作及び不随意の運動に広範な抑制作用を生じることがで

きることを観察した。

迷走神経の生理性外電気刺激は、既に、癫痫及び様々な思想の不随意運動障害の治療に提案されている。特に、ジエ、ザバク（J. Zabek）によるアメリカ合衆国特許第3,702,254号（以下、特許'254と略す）には、脳に異常な神経放電パターンによって特徴付けられる癫痫発作を説明または予防するための方法及び迷入込み可能な装置が記載されている。特許'254は、埋め込み可能なニューロサイバティック矯正器（Neurocybernetic prosthesis）（NCP）を記載しているが、このNCPは、NCPジェネレータの外露電極を脳の網状体系に作用する特定の群の脚の神経の電気活性特性に合わせることによるニューロサイバティクスペクトル認別を使用する。これらの神経は、他の神経の体内に埋め込まれたり、破裂または操作を割離するために神経放電の強度を増加させるようにNCPを合わせることによって、直接的または間接的に、選択的に活性化される。この特許によると、スペクトル認別分析は、NCPバルスジェネレータのある電気パラメータは活性化されるのが最も高い神経の電気活性特性に基づいて選択されることを示している。さらに、この特許は、所望の効果を生じさせるためにNCPジェネレータの出力の印加の最適な強度は、一般的に脳神経、特に迷走神経であることを指している。

特許'254に記載されたNCPは、手動または自動的に作動して、発作期間の開始時を行なう。手動作動は、患者が発作の直前にアラームを感じた時に実行される。また、自動作動は、発作の直前または始まりで直前パラメータの瞬間的な変化の検出によりトリガされる。さらに、予防または防止方法は、NCPが周期的に作動され、発作の発生及び/または発作の強さを減

少するためには使用される。特許'254のNCP制御装置は、患者の胸に埋め込まれており、迷走神経に沿って脳により近い位置に配置されたより良い位置と脳から遠い正面の位置と共に神経部位で信号を印加する選択された位置に配置された電極に接続されている。

#### 発明の要旨

本発明は、選択的迷走神経皮膚による全身性障害障害及び特発性痙攣を治療するための方法及び装置（それらはまた低血糖の治療にも有用である）に関するものである。迷走神経の刺繡は、脳幹の小島でインシュリンを生成することができる患者において神経のインシュリン放出を制御することによって糖尿病を治療及び制御するために使用できると考えた。神経は、組織に発覚上の影響を有し、迷走神経刺繡の結果、脳幹のインシュリン合成を増加させることができる。さらに、迷走神経活性の抑制によってそのような放出を抑制することによって低血糖症に苦しむ患者の体内で放出されるインシュリン量を減少させることができる。

本発明によって使用する装置は、迷走神経活性の所望の実現を生じさせるためにプログラム可能なパターンの電気バルスを生成する神経制御装置（ニューロロスマミュレーター）を備える。本発明の主な特徴によると、糖尿病は、迷走神経の電気活性を調節して、神経によるインシュリン分泌を増加させる制御方法によって治療される。現在の好ましい実施例では、1日の間に1回または複数の規定された回数に患者が神経制御装置を作動させる手段をとる、及び/または、刺繡は食事時間の後すぐに作動するように、特定の患者の生物学的サイクルのリズムによ

って刺激がプログラムされている。

刺激をトリガする時の技術は、外付けまたは埋め込み型の血中ブトキスリッサの使用を含む。迷走神経の電気活性を変調する神経刺激装置は、従来中のブトキスリッサレベルを超出するに適したセントによって作用されることが望ましい。別の実施例では、自動的に刺激パラメータを調整するためにプログラムに連続された内部（体外）テスト装置によって実行される標準的なブトキスリッサ方法を使用する。また別の実施例では、そのような検出可能な埋め込み型センサを体内に内蔵させる。これは、最近特に開発努力がされている領域であるが、現状ながら、現在のところ医療用でできるブトキスリッサは存在しない。ブトキスリッサ及び充電の現在の技術状態では、使用可能な期間が約2週間しかしない皮下センサを使用してブトキスリッサの変化を測定する内部装置と、より最近になって開発された指先プローブを介して変化を測定する赤外線センサとがある。しかしながら、糖尿病患者に現在用いられている最も優秀な技術は、指先を削除して、血液中のブトキスリッサ濃度の測定に使用される血糖を採取することである。

本発明では、長期間埋め込み型センサが利用できるようになると、それらのセンサを使用できる可能性を有し、そのような構成は、手筋（患者）でも生物学的サイクルによる動作でも好ましい。

神経刺激装置は、必ずしもではないが、肝臍ましくは、埋め込み可能な型であり、あらかじめ決定されたように患者の迷走神経の電気活性を変調することによって糖尿病（または低血糖症）を治療するために希望の波形を選択的に採用するように配置及び利用される。この装置は、治療のために望ましい治療法を実

行するように、治療する医師によって最初プログラムされ、上述したように、検出方法の結果によってプログラミングを更に変更するように構成されている。

糖尿病を治療するための迷走神経変調の種々の方法の選択は、多数のファクタによる。これらのファクタには、(i) どの神経線維が刺激を受けるべきかの考慮、(ii) 生成される生理学的信号の個別な性質、そして変調をトリガるために使用されるその検出のための技術、及び/または、(iii) 変調後に変調の利点が維持される「持ち越しさ」すなわち反応の期間が長いかどうか等がある。これらは、血糖計測を選択する時に考慮すべきファクタの全てではなく、必ずしも重要度に応じて割り当たわけではないが、特定の場合に考慮されるものを示している。

本発明による治療では、患者の迷走神経の様々な線維を活性化して、その電気活性を選択的に変調するために、種々の信号パラメータと開通率を操作する。患者の迷走神経の神経刺激装置によって印加される電気信号のパラメータと頻度を適切に設定することによって、神経線維は選択的に刺激され、例えば、B線維でもC線維でもなくA線維が、または、C線維ではなくA線維及びB線維が、または、A線維、B線維及びC線維が刺激される。しながら、迷走過程では様々な関係するファクタを考慮しなければならない。例えば、C線維は極めてゆっくりとした信号を伝送し、この線維は、比較的短い刺激期間後相反応になるので、短い刺激後に対する応答性はあまり高くない。従って、特定の患者でC線維を刺激しようとする時、刺激のためには短かいパルスの列を使用することに注意深くあるべきであろう。長いパルス列の使用は、刺激の短い期間後線維の振返応

性によって無効になり、その結果、より長いパルス列のパーケンを起こすことは不可能である。適切な回復時間帯、別の短いパルス列を印加して、さらに治療を実行する。

この段落は、また、C線維活性を抑制するために利用される。この方法では、高周波数パルスを使用して、神経を「疲労」させ、それによって、その活性性を抑制する。いずれの場合もせよ、使用される正確なパターン、例えば、オランジオフの期間の長さは、個々の患者及び糖尿病患者は低血糖症のどちらを治療するかによって決定され、調節される。

迷走神経に印加される電気信号は、興奮性または抑制性ニューロトランシミッタ装置を生じさせるために神経信号を刺激または抑制し、この明確性の目的では、両方の状況とも「刺激する」という措に含まれる。迷走神経は、興奮性を印加するために好ましい神経部位であるが、かなり効果は落ちるが、他の1つまたは複数の神経に刺激を加えることによって糖尿病または低血糖症の治療を行うことができ、そのような治療は本発明の範囲内であると考えられる。迷走神経変調のために神経線維が埋め込まれる特定の部位は、頭部または脚部に近接した胃またはその近傍である。

従って、本発明の目的のものは、埋め込まれるもののは四肢の小さい部分だけであり、また皮下に埋め込まれるものは1つまたは複数の神経電極それに被覆されたリード線だけである。埋め込み可能なまたは体外に配置される神経刺激装置を使用して、迷走神経の電気活性の選択的変調技術を糖尿病及び他のブトキスリッサの治療及び制御に役立てるに至ることにある。

本発明のさらには別の目的は、患者の迷走神経にあらかじめプログラムされた電気刺激を印加して、糖尿病及び低血糖症の治

薬及び制御を目的とする療法の一節として選択された神経線維の電気活性を変調するための、糖尿病及び低血糖症に特徴的なまたは関係する検出された兆候に応答する方法及び装置を提供することである。

#### 図面の簡単な説明

本発明の上記及びその他の目的、特徴及び付随する利点は、以下の図面図並に参照して行う好ましい実施例及びその方法の説明から明らかになろう。

第1図は、本発明によって糖尿病及び低血糖症の治療に（満切ないパラメータを設定及び範囲で）使用するための埋め込み可能な神経刺激装置（刺激ジャッキーレーテ）の単純化したブロック図であり。

第2図は、患者の体内に埋め込まれた神経刺激装置の刺激ジャッキーレーテ及びリード線／電極装置の2つの位置を単純化して適切に示すとともに、血中ブトキスリッサレベルを測定する外因または埋め込まれた検出手段と、神経刺激装置と共に使用するための手持ち式マイクロプロセッサ分析器／プログラムとを示す図であり。

第3図は、迷走神経の活性を変調するために患者の頸部の迷走神経に埋め込まれるような神経電極の一部分を詳細に示したもののである。

第4図は、刺激ジャッキーレーテによって生成されて神経に印加される信号の適切なパラメータを明らかにするために有効な刺激ジャッキーレーテの理想的な電気出力信号波形を示したものである。

## 現在の所存主い実施例及び方法の説明

当該図面を参照するよ、神経刺激装置の制御ジャッキーラーの基本構成要素とその相互関係のブロック図が第1図に示されており、さきに埋込み可能な型の装置とそれに組み合わせたりード線／電極装置との位置の詳細が第2図及び第3図に図示されている。本発明の装置は使用される一般的な必要な形状の神経刺激装置は、本出願と同じ種類人に適応され、アンソニー・ジェラード・ヴァリキオ(Anthony J. Varricchio)その他の名で1985年11月10日に出願された係属中のアメリカ合衆国特許出願第07/434,985号(以下「985出願と略記する)に記載されている。「985出願の図面の全般を参考して本明細書に記載する。しかし、本出願では、読者の便宜のためその性質の部分が摘要として示す。

神経刺激装置は、従来のマイクロプロセッサとその標準的な電気及び電子機器を用意し、更に、埋め込み型の装置の場合は、装置の状態を判断または示すために、非同期シリアル通信によって、患者の体の外部に置かれるプログラム及び/またはモニタと通信する。パラード、ハンディシュークリング及びパリティチェックをデータの完全性のために使用する。神経刺激装置は、また、電池で作動する装置ならずれでも、及び、特にその装置が医療の医学治療のために規定されている場合には重要なエネルギーを保持する手段と、装置の発熱的にリセットを積ぐ等の様々な安全機能を提供する手段とを備える。

制御ジャッキーラー10(第1図)は、ほかましくは、患者34の体内に、胸の皮膚のすぐ下に、または、第2図に示したように腹腔の皮膚の下に、外科医によって形成されたポケット内に埋め込み可能にされる。所望ならば、その代わりに、主に外付け

の神経刺激装置を使用することができる。神経刺激装置はさらには、制御ジャッキーラーの出力信号を患者の迷走神経に印加するために、リード線22と共に埋め込み可能な刺電極(下記に記載)を含む。患者の体外の構成要素は、制御ジャッキーラーに対するパラメータ変化の遅延測定と制御ジャッキーラーからの信号を監視するためのプログラミングワンド53と、パラメータの調節並びに制御ジャッキーラーとプログラミングワンド53との付属のソフトウェアとを備える(第2図を参照)。

そのマイクロプロセッサをベースとする論理及び制御回路と共に、制御ジャッキーラー10は、連続的にまたは周期的に患者の血中ドクタブルドを測定する、分析回路または装置22と共に使用される検出器を備えるか、または、検出器と共に使用される。検出器は、セッカ部分63(第2図)が制御ジャッキーラーの分析装置に接続された静脈リードまたはカテーテルに由来するにおいて配置されてもよい埋込み可能な長期間耐用可能な血中ドクタブルド濃度モニタ60(そのような装置は、現在の所入力できないが、本発明と使用可能になる)の形態をとることがある。とともに、静脈によるインシュリン分泌が増加すべきまたは抑止されるべきである範囲は、その分析から決定され、患者の迷走神経の変調信号の自動的印加をトリガすることによって適切な応答が実施される。

その目的のために、そのような埋込み可能なまたは部分的に埋め込まれる神経装置が十分に完成され、単純化され、及び/または検出装置のコストとそれらを埋め込みために必要とされる外観的装置をなくすまで、血流サンプルの採取及び分析等の従来の方法によって血中ドクタブルド濃度を測定した後、患者が

神経刺激装置を手動作動することが好みしい。また、患者が最近開発された型の赤外線センサを使用することができる。このセンサでは、指先プローブまたはセンシティ65を使用してドクタブルド濃度変化が測定される(第2図)。後者の場合、患者34は、マッサージテープを完全性のために使用する。神経刺激装置は、また、電池で作動する装置ならずれでも、及び、特にその装置が医療の医学治療のために規定されている場合には重要なエネルギーを保持する手段と、装置の発熱的リセットを積ぐ等の様々な安全機能を提供する手段とを備える。

制御ジャッキーラー10(第1図)は、ほかましくは、患者34の

治療及び制御を行うための迷走神経の電気活性を変更する選択的にバーナン化された刺電極を生成するように設計、構成及びプログラムされている。低血圧に苦しむ患者の場合、迷走神経に印加されるための制御信号は、迷走神経活性を抑制するようによりセッタされ、選択されている。

第1図に示したように、制御ジャッキーラー10は、埋め込み可能な型の医学電子装置(埋込み可能な型の心臓ペースメーカーまたは心臓除細動装置等)に給電するために使用が採用されている慣頗性の長い長期間の経営のものである電池(または電池の組)12を備える。制御ジャッキーラーの現在の好みしい実施例では、電池は第一のリチウムチオニルロドライドである。セル12の端子は、電圧調整器13の入力側に接続されている。電圧調整器は、電池の出力を平滑にして、完全に安定した出力電圧を発生し、特別な用途で必要ならば電圧の昇圧または分圧等のその強化を提供する。

電圧調整器13は、マイクロプロセッサを備えた装置のプログラム可能な機能を制御する論理及び制御部15に接続する。これらのプログラム可能な機能とは、出力電流または電圧、出力信号周波数、出力信号バルス幅、出力信号ノン時間、出力信号オフ時間、迷走神経活性の連続的または周期的変調のための毎日の熟處理時間、出力信号開始延時時間等である。このようなことがプログラム可能であることによって、治療法のための迷走神経活性の所要の変調を得ることができるよう、刺電極の組25(第2図及び第3図)に印加するための出力信号を直ちに形成することができる。制御ジャッキーラーの論理及び制御機能のためのタイミング信号は、水晶発振器15によって生成される。磁気活動リードドライバ14は、電子パッケージに内蔵され、

制御ジャッキーラーは、そのような期間の度に静脈による適切な量のインシュリンの分泌を刺激し、それによって、糖尿病の

その電子パッケージまたはその埋込み位置の直ぐ近くに外部電石を選択的に配置することにより、患者がその制御ジェネレータを作動させる機能を制御ジェネレータに持たせている。

組み込みアンテナ17によって、埋め込まれた制御ジェネレータと外部電池源（プログラムミング装置とモニタ装置の両方を含む）との間の通信が可能であり、装置がパラメータ変更のためのプログラミング信号を受け、プログラミングワンドからまたはプログラミングワンドへ端末固定情報を転送することを可能にする。装置が一旦プログラムされると、その装置は、外部コンピュータ及びプログラミングワンドによって（治療に携わっている医師によって）再プログラムされるまで、プログラミングされた設定で連続的に動作する。

パワーダウン回路18は、電気的にリードスイッチ14及び論理ノブ回路15に接続され、水晶発振器16からクロックパルスによってタイミングを合わせられて、論理及び制御部15のマイクロプロセッサ及び／または発振器への電力を、装置が実質的に睡眠状態にあるが命合で目覚めるほどまでは静止した点まで減少させることができる。パワーダウンモードまたは新眠状態は、言わば、装置がそのプログラムされた制御信号力を削除するようになり動作化された後2時間内に自動的に開始され、2～5時間の間そのモードのままであることがある。これらの期間は、特定の患者の必要性に応じて甚く短くなりうる。または、装置は、患者による装置の手動作によってマイクロプロセッサを目覚めさせるようにパワーダウン機能が不作動にされるまで、減少した電力状態に留まるようになるとともできる。CMOS半導体回路内に取り込まれたパワーダウン回路は、複数回路の分野でよく知られており、そのような回路は特徴別

組立式に容易に内蔵される。

ある間隔における装置の減少された電力の要求は、十分な電池の電力を用いて保証して、そうでない場合よりかなり長い電池の寿命に渡って治療を可能にすることができる。その結果、要求される装置の外科手術による交換の間の間隔は、かなり大きくなり、装置の寸法は電池の寸法が小さくなつたことによつてかなり縮小される。

制御ジェネレーター10の論理及び制御部15は、適切にプログラミされた信号レベルを生成する出力回路をねじり出し扉19を説明する。論理及び制御部15がプログラミされた出力信号は、制御ジェネレーターケース（ハウジング）21上の電気コネクタ20を介して、末端部が制御電池23に接続されたリード線22で送られる（第2図及び第3図）。本明細書で前述したように、分析回路23は、制御ジェネレーターケース21内に設けることができ、論理及び制御部15のマイクロプロセッサと埋め込み式ドライブ装置接続出部間に接続された後電極線の接続を有する。

しかしながら、軽くましくは、装置は、通常の方では板状サブルの採取及び分析（図示せず）によって血中ドウブクを直接測定する後患者によって、または、上記の記載した方法のように外部指先マンシッセ赤外線センサ65と組み合わされたドライカム度のマイクロプロセッサをベースとする分析部70との使用によって、装置を作動させ、桿臍によるインシリコン分光を引き起こすようにプログラムされている（糖尿病患者の大半が占める、桿臍小島でインシリコンを生成することができる患者において）。別の方は、選択的に装置を作動させ、生物学的サイクル検（または24時間～1日毎）に予め選択された時または複数の時に、例えば、患者の習慣的な食事時に続く数

分間から1時間の範囲内で、迷走神経を刺激することである。自動的な操作は、水晶発振器16によって制御されたタイムによって提供される。血中ドウブクの直後の測定または征状に応じた患者自身による手動作動作は、プログラミング及びプログラミングワンド53を使用して上記に記載した方法で実行できる。

埋め込み型装置の制御信号のパラメータは、特定の患者ごとの必要性に従って床頭部制御（プログラミングワンドを介して）によって校正され、設定された機能に従って制御ジェネレータを作動することによって治療を行なうようにマイクロプロセッサ内にプログラムされる。制御ジェネレータは、例えば、著作権登録（Register of Copyrights, Library of Congress）に本出版の譲受人が著作権を保有する専用のプログラミングソフトウェアまたはこの記載に基づきいた他の適切なソフトウェアを使用する！日本互換バーナルコピーダイレクト55及びプログラミングワンド53でプログラムされる。プログラミングワンドとソフトウェアによって、制御ジェネレータが埋め込まれた後、その制御ジェネレータとの非導入的位置を可能にすることができる。プログラミングワンドは、軽くましくは、内部電池によって給電され、通信に十分な能力を表示する「パワーリン」ライトを備える。データ転送がプログラミングワンドと制御ジェネレータとの間に行われることを示すために、軽くましくは、もう1つの表示ライトが備えられている。

制御ジェネレーター10が構成されているハウジング21は、気密式に密封されており、患者の体液及び組織と生物医学的に適合するチタン等の従来の適切な材料によって形成されている。神経制御装置の本明細書に記載した迷走を治療するために適したもの以外のさらに詳細な構造及び動作は、「特許出願に記載さ

れどおり、省略される。

第2図は、埋め込み型装置の、コネクタ20を備えるケース21内の制御ジェネレータの2つの配置を示したものである。どちらの場合でも、制御ジェネレータは、患者の胸部に、皮膚のすぐ下に外科手術によって形成されたボケット内に埋め込まれる。制御ジェネレータの1つの適切な位置は、ベスマーカパルスジグネレーターが埋め込まれるよな患者の脛部内であり、神経電極アレー25とそれに接続されたリード線22は、患者の脛部に埋め込まれる。刺激神經電極の組25（第3図）は、絶縁された電導線のリード線22の末端部に接続されており、そのリード線22の基部の端部コネクタ20が接続されている。電極の組25は、軽くましくは、ブリラ（Bullara）の1986年3月4日已に許可されたアメリカ合衆国特許第4,573,481号に記載の型の双股型刺激電極である。この特定の例での電極装置は、患者の脛部の迷走神経27に外科的に埋め込まれる。2つの電極25-1及び25-2は、迷走神経に巻きつけられたり、装置は軽くましくは1990年12月25日にリース・エス、テリー、ジュニア（Reese S. Terry Jr.）に許可され、本譲受人に譲渡されたアメリカ合衆国特許第4,979,511号に記載のような標準医療器具によって神経に固定されている。リード線22は、固定されているが、近傍の組織への接続23によって脚部及び脚部の振動により屈する能力を保持している。

自己サージング及び可動部の電導装置25の開いた側面の構成（上記ブリラ（Bullara）の特許に詳述してある）によって、神経の物理的外傷を最小にし、神経との体液の相互交換を可能にする。電極装置は、神経の状況に適合しており、より広い刺激接触面積を可能にして低い刺激強度を与える。構造

的には、電極装置は、電極を構成する2つのプラチナリボンを備え、それらの電極は、各々3巻きの螺旋装置の最初の2つの螺旋ループ25-1及び25-2の各の内側表面上に巻き込まれてあり、2つのリード線は各々導体リボン電極に接着されている。各ループの残りの部分は、シリコーンゴムによって構成されており、第3のループは電極装置のための固定用結節28として備え。螺旋状及び電極装置の内径は、通常、約2mmにあり、巻きの螺旋約7mmの長さである(神経の輪郭に沿って測定)。

患者の頸部内に電極電極装置を埋め込む代わりに、装置を静脈42により近い骨40上の迷走神経上に埋め込み、迷走神経活性の変動に対する感度を高めることができる。電極の組合せ埋め込みは、腹部の位置の場合ほとんど同様に実施される。しかしながら、ここでは、刺激ジェネレータ10は腹腔に沿って配置されている。

埋め込み可能な血中ドブリ鉛直センサが使用できる時、装置は、内部分析回路23と共に使用される後出血50と同様埋め込み型換器を使用して、校正された閾値レベルとの比較を実行し、適度の血中ドブリ鉛直レベルが正常(設定の閾値レベル)に保たれて後々に閾値が低くなるように設置された信号は迷走神経を制御することによって量が増加するインシュリン分泌を開始するよう配置される。貧血症の場合、治療は、また、迷走神経を抑制して、インシュリン分泌を停止するよう実施される。

糖尿病及び低血糖症を制御するための刺激ジェネレータ10の動作は、第4図に示した信号波形及びパラメータを基準して説明される。この第4図は、電極装置25に対して迷走神経装置の出力部19によって生成された出力信号を理想的に示したもの

である。この回路は、主に、出力信号オン時間、出力信号オフ時間、出力信号周波数、出力信号バルス幅及び出力信号電圧または電圧を含む用語を明らかにするために示されている。糖尿病の治療のための刺激パラメータの適切な範囲及び刺激出力信号の各パラメータの代表的な値は、下記の第1表に記載する。

第1表

	範囲	代表値
バルス幅(ミリ秒)	0.05 ~ 1.5	0.1
出力電圧(ミリアンペア)	0.1 ~ 5.0	1.0
周波数(ヘルツ) (1秒のサイクル数)	5 ~ 150	12
オフ時間(秒)	500 ~ 10,000	6,000
オフ時間(秒)	500 ~ 10,000	6,000
周波数擇引(ヘルツ)	10 ~ 50	任意
ランダム周波数	10 ~ 50	任意

低血糖症の治療のために迷走神経に印加される刺激(抑制)信号のパラメータの適正範囲及び各パラメータの代表値を下記第2表に示した。

第2表

	範囲	代表値
バルス幅(ミリ秒)	0.05 ~ 1.5	0.5
出力電流(ミリアンペア)	0.1 ~ 5.0	1.5
周波数(ヘルツ)	5 ~ 150	100
オン時間(秒)	5 ~ 5,000	500
オフ時間(秒)	5 ~ 5,000	10
周波数擇引(ヘルツ)	10 ~ 50	任意
ランダム周波数	10 ~ 50	任意

患者の安全性と快適性のために、神経刺激装置には様々な特徴が備えられている。例えば、快適性は、出力刺激が突然に与えられるよりもしより刺激の最初の2秒間で立ち上がるようによくプログラミングすることによって実現される。また、埋め込み型刺激ジェネレータは、迷走神経に印加される最大電圧を制限する(例は14V)ためのクランプ回路を備えることがある。幾大限界は、患者の迷走神経の負担または外傷を防ぐように設定される。

神経刺激装置のプログラム可能な機能及び能力は、機能の自動化とニユートンに有効な、埋め込み後の刺激ジェネレータの非侵入性を可能にするように設計及び形成される。装置の主要な機能の性質は、プログラミングソフトウェアは、直進型メニュー・ドライバ動作、H.E.L.P機能、ワンドプルト及びメッセージを提供して、シーケンスの各段階で起きている全てのことをユーザに完全に知らせながら、單純且つ迅速なプログラミングを容易にするよう構成される。プログラミング能力は、刺激ジェネレータの調節可能なパラメータとその出力信号を変更し、装置

の診断をテストし、過誤開きされたデータを記憶及び検査する能力を含む。埋め込み型装置を開ける時、開閉可能なパラメータの現在の状態が外部P.C.のモニタにディスプレイされ、従って、次にプログラマがそれらのいずれかまたは他のパラメータを同時に容易に変化させることができることが望ましい。特定のパラメータが変化するよううに選択された時、そのパラメータに許容できる全ての値をディスプレイし、その後、プログラム(通常、治療に携わっている医師に限られる)が神経刺激装置に入力するための適切な希望の値を選択することができる。

診断のテストは、装置の適切な動作を確認し、通信、電池またはリモート線/電池インピーダンス等の問題の存在を示すために使用される。例えば、低い電池読出は、電池の寿命の終りが差し迫ったり、新しい装置の性の込みが必要なことを示している。神経電極は、診断のテストについて選択された神経電極に問題の表示がない限り、細胞膜に使用が可能である。

ここで内部分離器を制御する最もよい実施例及び方法について説明したが、当業者は上記の記載から本発明の精神及び範囲内で要變更及び修正を行うことができるることは明らかである。例えば、完全に埋め込み可能な神経刺激装置を使用する必要はない。代わりに、電子的なエネルギーが発生パッケージを主に体外に置き、刺激は、必要なエネルギーレベルを出力するように構成されたRF電力装置で実行される。埋め込まれる構成要素は、リード線/電極装置、コイル、直進型波形を発生し、所望のパラメータによってプログラムされたバルスは、RFキャリアと共に電場を介して送られる。信号は、迷走神経活性を誘導するために迷走神経に対する刺激として印加されるバルス化された信号を再発生させるように整流される。これによって、実

質的に電池の取替えを排除することができるが、患者が外端トランジスミッタを運ぶ必要があり、作動に必要とされる電力がより大きく、神経に対する出力電流の安定性が低下するという問題がある。

外部剝離ジネレータは、埋め込み型神経電極の皮に皮下に伸びているワード線と共に使用される。ここで大きな問題は、感染の可能性があるが、そのような一時的構成は、特定の患者の内部分泌性神経刺激装置による制御及び治療を成功しているかどうかを決定する細かい調節を実施するために有効である。その結果が快適なまたは耐えきれるものであれば、さらに新しいインターフェースが提供される。

従って、本発明は、添付の請求の範囲と適用される法の規則及び原則によって要求される範囲にのみ限定されるものである。

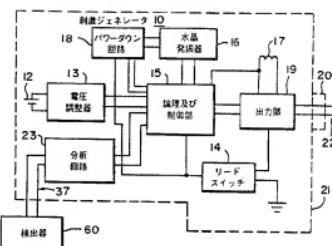


FIG. I



FIG. 4

FIG. 2

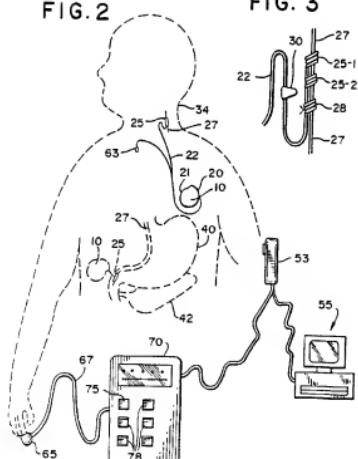


FIG. 3